Saúde e Desenvolvimento Humano ISSN 2317-8582 Editora Unilasalle

http://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento

Canoas, v. 12, n.3, 2024

Artigo de Revisão

Terapias farmacológicas para a síndrome do ovário policístico alternativas às terapias hormonais: uma revisão integrativa

Pharmacological therapies for polycystic ovary syndrome alternative to hormone therapies: an integrative review

http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v12i3.11029

Érica Santos Rocha[1] ORCID: 0000-0002-3221-2273, Débora Luana Ribeiro Pessoa[1]* ORCID 0000-0002-9817-5647

RESUMO

Introdução: A síndrome do ovário policístico (SOP) constitui a patologia endócrina mais prevalente em mulheres de idade reprodutiva e sua fisiopatologia está associada à resistência à insulina, risco aumentado para doenças cardiovasculares, obesidade, depressão e infertilidade. **Objetivo:** Explanar informações atuais e relevantes disponíveis na literatura sobre os fármacos aplicados no tratamento da SOP e alternativos ao uso de contraceptivos hormonais, quanto aos seus efeitos, eficácia e segurança. **Material e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir da busca de artigos publicados entre 2017 e 2022 nas bases de dados eletrônicas PubMed, EMBASE e SCIELO. Os critérios de seleção e processo de análise foram norteados pelo fluxograma PRISMA 2020. **Resultados**: Foram eleitos 9 ensaios clínicos randomizados que citaram 11 fármacos de diferentes classes farmacológicas. Os medicamentos citados foram: metformina, empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, liraglutida, exenatida, saxagliptina, pioglitazona, fezolinetante, fentermina e topiramato. **Conclusão:** A maioria dos fármacos apresentados nesta revisão demonstrou efeitos terapêuticos mais abrangentes e com eficácia superior aos contraceptivos hormonais orais. Em geral, foram bem tolerados e apresentaram efeitos adversos leves ou moderados.

Palavras-chaves: síndrome do ovário policístico; tratamento farmacológico; eficácia.

[1] Universidade Federal do Maranhão, Brasil.
* **Autor correspondente:** Universidade Federal do Maranhão, Estrada Pinheiro/Pacas, Km 10, s/n – Enseada, Pinheiro – MA. Brasil. CEP: 65200-000. E-mail: debora.luana@ufma.br.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most prevalent endocrine pathology in women of reproductive age and its pathophysiology is associated with insulin resistance, increased risk for cardiovascular disease, obesity, depression and infertility. **Objective**: To explain current and relevant information available in the literature on drugs used in the treatment of PCOS and alternatives to the use of hormonal contraceptives, regarding their effects, efficacy and safety. **Material and methods:** This is an integrative literature review based on the search for articles published between 2017 and 2022 in the electronic databases PubMed, EMBASE and SCIELO. The selection criteria and analysis process were guided by the PRISMA 2020 flowchart. **Results**: 9 randomized clinical trials were selected, citing 11 drugs from different pharmacological classes. The drugs mentioned were: metformin, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, liraglutide, exenatide, saxagliptin, pioglitazone, fezolinetant, phentermine and topiramate. **Conclusion**: Most of the drugs presented in this review demonstrated more comprehensive therapeutic effects and superior efficacy to oral hormonal contraceptives. In general, they were well tolerated and presented mild or moderate adverse effects.

Keywords: polycystic ovary syndrome; drug therapy; efficacy.

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) atinge 8% a 13% da população mundial feminina, constituindo a patologia endócrina mais prevalente em mulheres de idade reprodutiva e uma das principais causas de infertilidade[1]. Seu diagnóstico é realizado frequentemente, a partir dos critérios de Rotterdam, o qual considera uma mulher com SOP quando apresenta ao menos duas das seguintes manifestações clínicas: hiperandrogenismo clínico ou comprovado bioquimicamente; disfunção ovulatória e; morfologia ovariana policística[2]. Além disso, está associada à resistência à insulina, dislipidemias, risco aumentado para doenças cardiovasculares, sobrepeso, síndrome metabólica, depressão e infertilidade[3, 4, 5].

Aproximadamente 70% das mulheres com SOP possuem resistência à insulina, o que constitui risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2[6]. Tal fato é de grande relevância, uma vez que a prevenção e o controle do diabetes mellitus configuram um desafio para a saúde coletiva, pois atinge cerca de 425 milhões de pessoas no mundo[7].

Alterações lipídicas, hipertensão arterial e risco aumentado para doenças cardiovasculares estão relacionadas à SOP[8]. Osibogun et al.[8] demonstraram que o sobrepeso, o hiperandrogenismo e a resistência à insulina presentes na SOP, ocasionam o aparecimento de dislipidemias que, por sua vez, predizem o risco para doenças cardiovasculares. Esta população também possui maiores chances de desenvolver hipertensão arterial devido aos mecanismos fisiopatológicos favorecerem o aumento dos níveis de aldosterona, este por sua vez, ativa o sistema renina angiotensina e, consequentemente, há o aumento da pressão arterial sistêmica[8].

A resistência à insulina decorrente da SOP também está associada à depressão, cujos sintomas mais comuns foram fadiga diária, distúrbios de sono e perda de interesse em atividades habituais[9]. Greenwood et al.[4] concluíram que portadoras de SOP têm em torno de duas vezes mais chances de desenvolver depressão, a partir de uma análise secundária de dados de um ensaio multicêntrico randomizado com 738 mulheres com SOP.

Além da saúde da mulher, a SOP pode ainda trazer prejuízos à saúde dos filhos. Tal fato foi explanado em um estudo de coorte realizado na Finlândia que avaliou 1.097.753 crianças, das quais 24.682 eram nascidas de mães com SOP[10]. O estudo constatou associação significativa entre a SOP e o risco aumentado para diversos transtornos do neurodesenvolvimento e psiquiátricos tais como transtorno de humor, transtorno de ansiedade, transtornos alimentares, transtornos do sono, deficiências intelectuais, transtorno do espectro autista, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtornos comportamentais[10].

Também é importante trazer à discussão o fato de que as manifestações clínicas envolvidas na SOP são heterogêneas e, consequentemente, as linhas de tratamento são diversas e se adequam à necessidade de cada indivíduo, uma vez que ainda não existe um único tratamento eficaz para todas as disfunções desencadeadas pela SOP[1,9,11,12]. Dessa forma, a terapia baseia-se, em um tripé: a prática de exercícios físicos, a adoção de uma dieta adequada e a farmacoterapia[13].

Quanto ao tratamento farmacológico, os medicamentos mais utilizados são os contraceptivos hormonais, especialmente contraceptivos orais combinados (COC), a metformina e, mais recentemente, o mio-Inositol[1]. Contudo, ainda existem condutas terapêuticas baseadas em outros medicamentos[14].

Diante do exposto, observa-se que a complexidade da fisiopatologia da SOP provoca efeitos em diferentes sistemas do organismo interferindo não somente nos aspectos biológicos, mas também psicológicos, emocionais e sociais destas mulheres, fazendo com que seu tratamento seja desafiador para os profissionais de saúde. Por outro lado, o seguimento dado a esta população, frequentemente limita-se à prescrição de contraceptivos hormonais, a despeito de estudos recentes demonstrarem a eficácia de outros fármacos na melhoria das diversas disfunções envolvidas na SOP[14,15].

Assim, este estudo tem o objetivo de explanar informações atuais e relevantes disponíveis na literatura sobre os fármacos aplicados no tratamento da SOP e alternativos ao uso de contraceptivos hormonais, quanto aos seus efeitos, eficácia e segurança, de forma a apresentar opções terapêuticas que, associadas à mudança de estilo de vida, visem a redução de danos sistêmicos, promoção de qualidade de vida e a autonomia da paciente na decisão terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura construída a partir de seis etapas descritas por Souza et al.[16]: 1) Elaboração da pergunta norteadora; 2) Busca de artigos publicados em base de dados; 3) Coleta de dados; 4) Análise crítica dos estudos incluídos; 5) Discussão dos resultados e 6) Apresentação da revisão integrativa.

Dessa forma, o presente estudo baseou-se na pergunta norteadora “Qual a eficácia dos fármacos empregados no tratamento da SOP, alternativos aos contraceptivos hormonais?”. E, para isso, foram utilizadas as bases de dados eletrônicas PubMed, EMBASE e *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) selecionando descritores no tesauro correspondente a cada base juntamente a combinação dos operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”. A busca e a seleção dos dados seguiram o fluxograma proposto pela recomendação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) de 2020[17].

A pesquisa de artigos na PubMed foi realizada a partir de descritores do tesauro *Medical Subject Headings* (MeSH) formando a estratégia de busca a seguir: “polycystic ovary syndrome” AND (“drug therapy” OR “pharmacologic actions”) AND “treatment outcome” NOT “contraceptives, oral, hormonal”. Na EMBASE, utilizou-se a seguinte combinação dos descritores do tesauro Emtree: “ovary polycystic disease” AND “drug therapy” AND “drug effect” NOT “oral contraceptive agent”. E a recuperação de artigos realizada na SCIELO baseou-se no arranjo de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)

gerando a estratégia de busca: ("Síndrome do Ovário Policístico" OR "Polycystic Ovary Syndrome" OR "Síndrome del Ovario Poliquístico") AND ("Tratamento Farmacológico" OR "Drug Therapy" OR "Quimioterapia").

Foram incluídos nesta pesquisa somente ensaios clínicos randomizados publicados entre janeiro de 2017 a janeiro de 2022 com textos completos e disponíveis em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos deste trabalho estudos cuja abordagem incluía: uso de contraceptivos hormonais ou outras terapias hormonais; mudança de dieta e prática de atividade física; fertilização *in vitro* e/ou procedimentos invasivos; uso de fitoterápicos ou de suplementos nutricionais. Também foram excluídos artigos duplicados ou que não respondiam à questão da pesquisa.

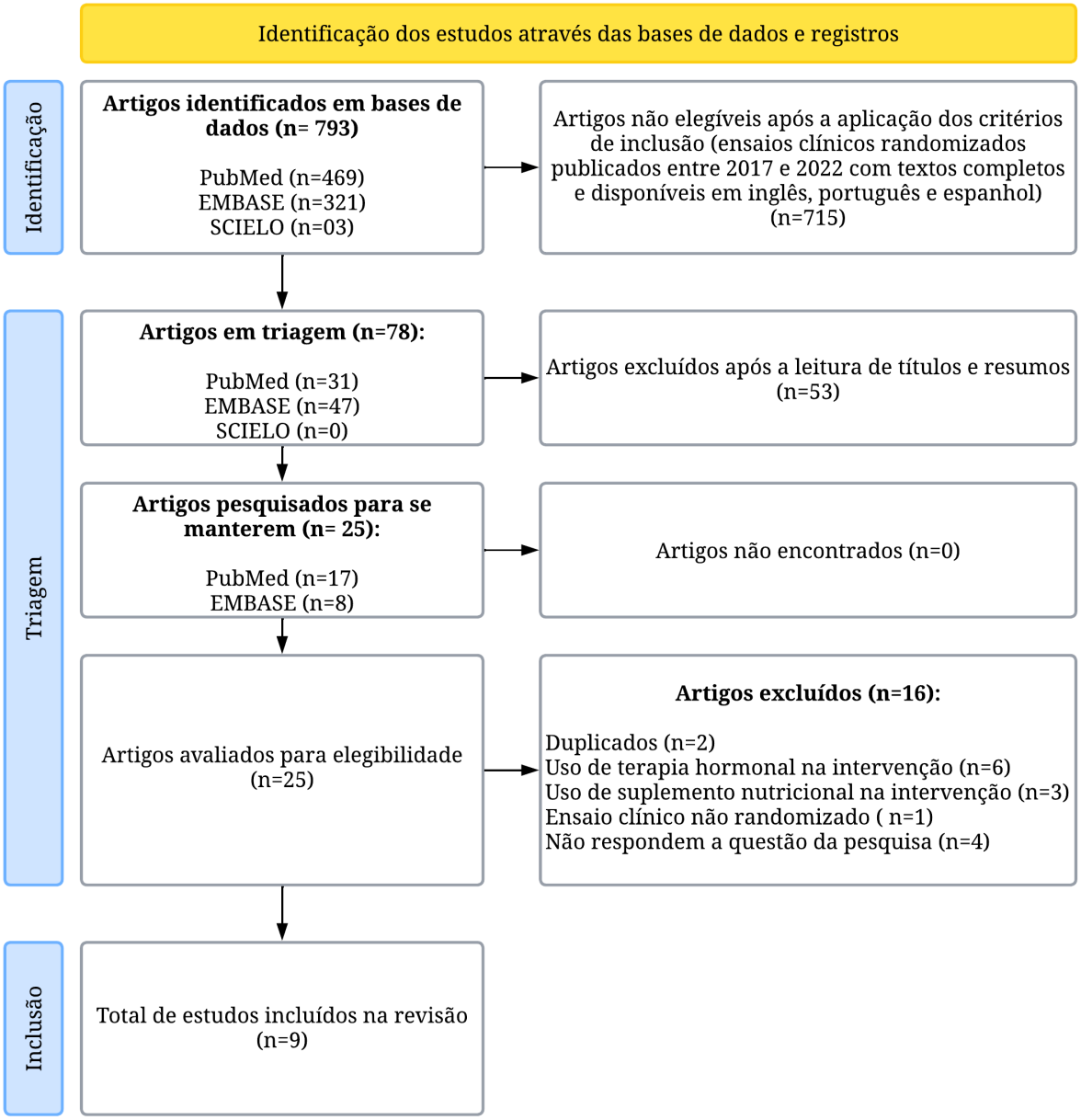
Os artigos selecionados foram organizados em uma planilha do programa Microsoft Excel 2016 para extração dos seguintes dados: título, ano, autor, metodologia, principais resultados e informações pertinentes que contemplem a pergunta norteadora. Os dados encontrados foram analisados e apresentados neste trabalho.

Por se tratar de uma revisão integrativa este estudo dispensa o envio do projeto para aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução 466/2012[18].

RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 793 estudos e foram submetidos a um refinamento por meio da aplicação dos critérios de seleção, conforme apresentado no fluxograma a seguir (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos, norteado pela Recomendação PRISMA



Fonte: Autores 2020[17]..

Observa-se que, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, seguida de uma análise detalhada, foram eleitos 9 estudos para esta revisão, originados de duas bases: PubMed e EMBASE.

Os artigos selecionados foram organizados e apresentados em um quadro expositivo (Quadro 1) com a síntese dos principais resultados encontrados em cada trabalho, destacando-se a eficácia dos fármacos investigados.

Quadro 1. Apresentação de dados de artigos publicados sobre tratamento farmacológico para SOP entre 2017 e 2022.

Autor e ano	Farmacoterapias estudadas	Desenho do estudo	Principais Resultados
Elkind-Hirsch et al.[19] (2017)	- Saxagliptina + metformina; - Saxagliptina; - Metformina XR.	Ensaio clínico randomizado simples-cego para as participantes. 38 mulheres com SOP em idade fértil e pré-diabéticas foram randomizadas em três grupos para receber um tratamento por 16 semanas. Um grupo recebeu saxagliptina (5 mg) + metformina XR (2000 mg); outro grupo recebeu somente saxagliptina (5 mg) e o terceiro grupo recebeu metformina XR (2000 mg).	34 participantes concluíram o estudo das quais 12 foram tratadas com metformina, 11, com saxagliptina e 11, com a combinação dos dois fármacos. 56% de todas as participantes normalizaram a tolerância à glicose (parâmetro avaliado por meio do TOTG). A relação IS-SI teve melhora significativamente superior com o tratamento com saxagliptina + metformina XR (de 213 ± 141 para 532 ± 347) indicando melhora da função das células β-pancreáticas com aumento da sensibilidade à insulina. Todos os tratamentos foram eficazes na redução do intervalo menstrual, com taxa significativamente maior no grupo tratado com saxagliptina + metformina. Somente os tratamentos que incluíram saxagliptina (isolada ou associada com metformina XR) foram eficazes na redução de triglicerídeos, razão Triglicerídeos/HDL-c e glicemia média. Os três tratamentos foram eficazes na redução do índice de massa corporal (IMC), da circunferência de cintura, relação cintura/estatura e índice de andrógeno livre (FAI). O estudo concluiu que a associação de saxagliptina com metformina XR possui eficácia superior comparado a monoterapia com os mesmos fármacos no manejo de mulheres pré-diabéticas com SOP.
Frøssing et al.[20] (2018)	- Liraglutida; - Placebo.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo. O estudo incluiu mulheres portadoras de SOP com sobrepeso e/ou presença de resistência insulínica. 72 participantes foram randomizadas e alocadas em dois grupos. Um grupo recebeu liraglutida (1,8 mg por dia) e o outro, placebo. A intervenção teve duração de 26 semanas.	65 mulheres concluíram o estudo, destas, 44 receberam liraglutida e 21, placebo. A liraglutida foi eficaz na redução do peso corporal (com média de -5,2 kg ou -5,6%), da quantidade de gordura no fígado e da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). A liraglutida foi capaz de aumentar os níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e reduzir a testosterona livre em 19%. Hemoglobina glicada, glicemia em jejum e leptina também tiveram níveis reduzidos com o uso de liraglutida. O estudo concluiu que a liraglutida foi eficaz na redução significativa de gordura hepática, tecido adiposo visceral e prevalência da DHGNA na população estudada.
Javed et al.[21] (2019)	- Empagliflozina; - Metformina XR.	Ensaio clínico randomizado aberto. 40 participantes foram randomizadas em 2 grupos. Um grupo recebeu 25 mg de empagliflozina. O outro grupo recebeu 1500 mg de metformina XR. A duração da intervenção durou 12 semanas.	39 participantes concluíram o estudo, das quais 19 foram tratadas com empaglifozina e 20, com metformina. O tratamento com empagliflozina teve eficácia superior na redução de parâmetros antropométricos e composição corporal de gordura, em comparação ao tratamento com metformina XR. O grupo empagliflozina ainda apresentou aumentos significativos nos níveis de SHBG e estradiol, em comparação com o grupo metformina. Porém, outras alterações hormonais não foram observadas. Não houve alterações na pressão arterial,

			função endotelial, sensibilidade insulínica e perfil lipídico em qualquer grupo de tratamento. O estudo concluiu que a empagliflozina teve eficácia superior em relação aos parâmetros citados acima no tratamento da SOP em mulheres com sobrepeso ou obesidade, em comparação a metformina.
Zheng et al.[22] (2019)	- Exenatida; - Metformina.	Ensaio clínico randomizado aberto. 82 mulheres com SOP e sobrepeso/obesidade foram alocadas em 2 grupos. Um grupo recebeu 10 µg exenatida (aplicação subcutânea), e outro grupo recebeu 1000 mg metformina via oral. A intervenção teve duração de 12 semanas. Ainda foram recrutadas 150 mulheres saudáveis para o grupo controle, com a intenção de comparar os níveis séricos de zinco- α2- glicoproteína (ZAG) com os parâmetros da linha de base das mulheres com SOP.	63 mulheres concluíram o estudo, das quais 31 participantes receberam exenatida e 32, metformina. Tanto a exenatida como a metformina reduziram o peso corporal, a circunferência abdominal, o IMC, a resistência insulínica, os níveis séricos de proteína C reativa e índice de androgênio livre. Não houve alteração em qualquer grupo para: triglicerídeos, colesterol total, HDL-C, LDL-C, testosterona, LH, FSH e DHEAS. O estudo concluiu que o tratamento com exenatida ou metformina é eficaz na melhora dos parâmetros citados acima e no aumento dos níveis de ZAG, tendo a exenatida uma eficácia superior.
Guo et al.[23] (2020)	- Pioglitazona + Metformina; - Metformina; - Placebo.	Ensaio clínico randomizado simples-cego em que as participantes não sabiam qual tratamento estavam recebendo. 111 mulheres com SOP e com sofrimento psicológico foram alocadas em 3 grupos. Um grupo recebeu uma associação de 15 mg de pioglitazona + 500 mg de metformina 3 vezes ao dia. Outro grupo recebeu 500 mg de metformina 3 vezes ao dia. E o terceiro grupo recebeu placebo também 3 vezes ao dia. A intervenção teve duração de 12 semanas.	75 participantes concluíram o estudo, das quais 28 mulheres receberam pioglitazona + metformina, 26, apenas metformina e 21, placebo. Somente o tratamento com pioglitazona + metformina foi eficaz na melhora dos sintomas de depressão e ansiedade. Além disso, a associação dos fármacos também reduziu parâmetros inflamatórios: a expressão do inflamassoma NLRP3 e a secreção de IL-1 β, IL-6 e TNF- α. E foi eficaz na redução dos níveis de testosterona. O estudo concluiu que o tratamento com pioglitazona + metformina foi eficaz na melhora dos sintomas de ansiedade e depressão, assim como na melhora de parâmetros inflamatórios e inibindo a ativação do inflamassoma NLRP3.
Elkind-Hirsch et al.[25] (2021)	- Exenatida; - Dapagliflozina; - Exenatida + dapagliflozina - Dapagliflozina + metformina XR; - Fentermina + topiramato.	Ensaio clínico randomizado, simples-cego para os investigadores. 119 mulheres com SOP, obesas e não diabéticas, foram alocadas em 5 grupos. O primeiro recebeu exenatida (2 mg/semana); o segundo, dapagliflozina (10 mg/dia); o terceiro, exenatida (2 mg/semana) + dapagliflozina (10 mg/dia); o quarto, dapagliflozina (10 mg) + metformina XR (2000 mg/dia) e o último grupo recebeu fentermina (7,5 mg) + topiramato (46 mg). A intervenção do estudo durou 24 semanas.	92 participantes concluíram o estudo. 20 mulheres receberam exenatida; 17, dapagliflozina; 20, exenatida + dapagliflozina; 19, dapagliflozina + metformina e; 16, fentermina + topiramato. Todos os tratamentos foram eficazes na redução dos parâmetros a seguir: glicemia em jejum; HOMA-IR, peso corporal; IMC; adiposidade central; gordura corporal total e níveis de testosterona total. Todos os grupos também tiveram níveis de SHBG aumentados. Os níveis de DHEAS também foram reduzidos para todos os grupos exceto naquele em uso de fentermina + topiramato. O estudo concluiu que a terapia combinada de exenatida + dapagliflozina é superior as demais terapias estudadas no que diz respeito a benefícios clínicos e metabólicos para a população em questão.

Tao et al.[26] (2021)	- Exenatida; - Metformina; - Exenatida + Metformina.	Ensaio clínico randomizado aberto controlado por grupos paralelos. 183 mulheres com SOP, pré-diabéticas, com sobrepeso ou obesidade foram divididas em três grupos. O primeiro grupo recebeu exenatida subcutânea (dose inicial de 10 µg que aumentou para 20 µg por dia a partir do segundo mês). O segundo grupo recebeu metformina oral (dose inicial de 500 mg, três vezes ao dia, que foi aumentada para 1000 mg duas vezes ao dia após uma semana). O terceiro grupo recebeu uma combinação das terapias dos grupos anteriores. A intervenção do estudo teve duração de 12 semanas.	150 participantes concluíram o estudo, 50 participantes de cada grupo. A remissão sustentada do pré-diabetes foi observada em 50,7% do total de indivíduos. A combinação de exenatida + metformina (64%) ou a exenatida (56%) em monoterapia apresentou eficácia superior, em comparação à terapia isolada com metformina (32%). Quantos aos parâmetros hormonais, os níveis de LH foram reduzidos nos grupos metformina e exenatida + metformina. Assim como os níveis de testosterona total e SHBG foram reduzidos em todos os grupos de tratamento. Os três grupos apresentaram redução no peso corporal e no IMC, sem diferença estatística entre eles. Também houve redução nos níveis de triglicerídeos em ambos. Os níveis de LDL diminuíram nos grupos metformina (média de 0,5 mmol/L) e exenatida + metformina (média de 0,28 mmol/L), mas não no grupo exenatida. O estudo concluiu que a combinação de metformina + exenatida ou exenatida em monoterapia alcançou maior taxa de remissão de pré-diabetes em mulheres com SOP, melhorando a secreção de insulina pós-prandial, comparado a metformina isoladamente. Como desfecho secundário, todos os grupos reduziram os níveis de testosterona total e SHBG, sem diferença estatística entre eles.
Fraser et al.[27] (2021)	- Fezolinetante 180 mg; - Fezolinetante 60 mg; - Placebo.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo. 73 portadoras de SOP com hiperandrogenismo comprovado bioquimicamente foram randomizadas em três grupos. O primeiro grupo recebeu 180 mg de fezolinetante diariamente. O segundo grupo recebeu o mesmo fármaco, porém na dose de 60 mg diariamente. E o terceiro grupo recebeu placebo. A intervenção do estudo durou 12 semanas.	64 participantes concluíram o estudo, das quais 21 mulheres foram tratadas com 60 mg de fezolinetante; 17, com 180 mg de fezolinetante e; 26, com placebo. O fezolinetante foi eficaz na redução dos níveis de testosterona total tanto na dose de 60 mg (14% a 19%) como na dose de 180 mg (31% a 33%). Com destaque para a dose de 180 mg que foi capaz de manter a redução de testosterona total ao longo de 24 horas e reduziu os níveis de LH, FSH e a razão LH/FSH a níveis comparáveis aos de mulheres saudáveis. O estudo concluiu que o fezolinetante reduziu o estado de hiperandrogenismo e normalizou a razão LH/FSH sustentadamente em mulheres com SOP. Apesar disso, não foi possível observar mudanças nos parâmetros clínicos.
Cai et al.[28] (2022)	- Canagliflozina; - Metformina.	Ensaio clínico randomizado aberto, de não inferioridade. 68 mulheres com SOP e resistência insulínica foram randomizadas e alocadas em dois grupos. O primeiro, recebeu 100 mg de canagliflozina diariamente, enquanto o segundo, recebeu metformina na dose de 1000 mg diárias na primeira semana, 1500 mg diárias na segunda semana e 2000 mg diárias a partir da terceira semana. O tempo de duração da intervenção foi de 12 semanas.	59 participantes concluíram o estudo, das quais 30 mulheres foram tratadas com canagliflozina e 29, com metformina. Tanto a canagliflozina como a metformina foram eficazes na melhora da resistência insulínica. De maneira em que o HOMA-IR reduziu significativamente desde a linha de base até o final das 12 semanas nos dois grupos (-2,05 para canagliflozina e -1,20 para metformina). Evidenciando a não inferioridade da canagliflozina em relação a metformina para redução do HOMA-IR. O tratamento com canagliflozina teve eficácia superior na redução dos níveis de DHEAS, em comparação com a metformina. (diferença de 105,47 ug/dL entre os grupos). O estudo concluiu que a canagliflozina teve

			eficácia semelhante à metformina na redução do HOMA-IR, perda de peso e diminuição da irregularidade menstrual em mulheres com SOP e resistência insulínica.

Legenda: XR: sigla para a expressão *extended release* traduzido do inglês, significa liberação prolongada[19]. TOTG: Teste oral de tolerância a glicose de 75 g[19]. Relação IS-SI: índice de sensibilidade à secreção de insulina, parâmetro que fornece uma estimativa da compensação das células β em relação à resistência insulínica[19]. HDL-c: colesterol lipoproteico de alta densidade[19]. LDL-c: colesterol lipoproteico de baixa densidade[22]. IMC: índice de massa corporal[19]. FAI: índice de androgênio livre[19]. HOMA-IR: índice de avaliação da resistência à insulina a partir do modelo de homeostasia[25]. SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais[20]. DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona[28]. LH: hormônio luteinizante[22]. FSH: hormônio folículo estimulante[22]. Inflamassoma NLRP3: fator de neuroinflamação que induz a maturação e liberação de mediadores inflamatórios[23]. IL-1 β, IL-6, TNF- α.: citocinas pró-inflamatórias, interleucina 1 beta, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, respectivamente[23].
Fonte: Autores.

Ao todo, foram citados 11 fármacos de diferentes classes farmacológicas: hipoglicemiantes, porém com mecanismos de ações diferentes entre si (metformina, empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, liraglutida, exenatida, saxagliptina e pioglitazona); um antagonista do receptor de neurocinina 3, utilizado para tratar sintomas da menopausa (fezolinetante); um supressor de apetite, empregado no tratamento da obesidade (fentermina) e; um anticonvulsivante, que em associação com a fentermina tem efeitos benéficos na perda de peso (topiramato).

Os medicamentos antidiabéticos foram mais frequentes nesta revisão (em 8 estudos), dos quais as classes mais citadas foram: as biguanidas, representadas pela metformina; os peptídeos semelhantes ao glucagon 1 (análogos do GLP-1) e; os inibidores do cotransportador 2 de sódio e glicose (iSGLT-2), investigados em 7, 4 e 3 trabalhos, respectivamente. Apesar de a metformina ser o medicamento mais frequente entre as publicações, ela foi utilizada em todas as vezes como fator comparador ou em associação com outros fármacos.

Além da eficácia, a maioria dos estudos também relatou sobre a ocorrência de efeitos adversos e são apresentados a seguir no Quadro 2.

Quadro 2. Efeitos adversos dos fármacos empregados no tratamento da SOP, encontrados pelos estudos revisados.

Fármacos	**Efeitos Adversos Leves Ou Moderados**	**Efeitos Adversos Graves**
Metformina	- Náuseas e vômitos[26]; - Cefaleia[26]; - Sintomas gastrintestinais[25, 28].	-
Liraglutida	- Náuseas[20]; - Constipação[20].	-
Exenatida	- Náuseas[25, 26]; - Vômitos[26]; - Reação inflamatória no local da injeção[25].	-
Empagliflozina	- Cefaleia[21]; - Tontura[21]; - Erupção cutânea[21].	-
Dapagliflozina	- Infecções urinárias e do trato genital[25].	-
Canagliflozina	- Prurido vulvar[28].	-
Fezolinetante	- Cefaleia[27]; - Parestesia[27];	- Tromboflebite superficial[27]

	- Erupção cutânea[27]; - Náuseas[27]; - Nasofaringite[27]	

Fonte: Autores.

Nota-se que, o fezolinetante foi único medicamento que teve efeito adverso grave (Tromboflebite superficial) sendo necessária a interrupção da intervenção para a remissão dos sintomas indesejados[27]. Após isso, a participante retomou o protocolo de tratamento investigado pelo estudo, sem mais outras intercorrências[27]. Os demais efeitos adversos foram leves ou moderados, sendo bem toleráveis pelas participantes. A saxagliptina e a pioglitazona não tiveram efeitos adversos citados nos estudos, foi relatado apenas a sua boa tolerabilidade pelas participantes[19, 22, 23].

DISCUSSÃO

Observa-se que 80% dos estudos desta revisão investigaram a eficácia de fármacos antidiabéticos no tratamento da SOP. Isso se justifica pelo fato de a fisiopatologia desta síndrome estar relacionada aos mecanismos de resistência à insulina. Por outro lado, nota-se que, em geral, as terapias combinadas obtiveram maior taxa de sucesso comparadas às monoterapias. Como foi verificado por Elkind-Hirsch et al.[19], em que a associação de saxagliptina com metformina XR normalizou a tolerância a glicose em 91% das mulheres com SOP, apresentando eficácia superior à monoterapia com saxagliptina ou metformina XR. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de tais fármacos exercerem efeitos complementares, pois a saxagliptina aumenta a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas ao tempo que diminui a liberação de glicose no sangue em consequência da inibição de liberação do hormônio glucagon. Por outro lado, a metformina, além de reduzir a síntese de glicose pelo fígado, também aumenta a sensibilidade à insulina dos músculos e do tecido adiposo. Assim seus respectivos mecanismos de ação associados potencializam os resultados em relação às monoterapias[25.]

Como já mencionado, a metformina foi o antidiabético mais citado. Isso, talvez se deva pelo fato desta droga ser habitualmente utilizada no tratamento da SOP em mulheres adultas devido eficácia na melhora de parâmetros endócrino-metabólicos demonstrada em outros estudos[29]. No entanto, esta droga foi aplicada na investigação para avaliar a otimização dos seus efeitos quando combinada a um segundo fármaco, ou ainda empregada em monoterapia no grupo de comparação. Como foi evidenciado em estudos, sua associação com exenatida pareceu potencializar os efeitos terapêuticos na redução da resistência à insulina[19, 26]. E quando seu uso foi comparado isoladamente, a metformina teve eficácia inferior, em relação à exenatida[22, 26].

No que diz respeito aos parâmetros relacionados ao sobrepeso e à obesidade, enfatiza-se que esses são fatores de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, constituindo condições importantes a serem consideradas no momento da escolha do tratamento para SOP. Posto isso, o presente estudo notou que todas as drogas antidiabéticas reduziram o peso corporal, com exceção da pioglitazona[19-23, 25, 26, 28]. Nesse sentido, destacam-se os resultados obtidos nas terapias com iSGLT-2 (empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina) que também foram eficazes na redução do percentual de gordura total[21, 25, 28]. Igualmente merecem destaque os efeitos de um análogo de GLP-1, a liraglutida, que reduziu a gordura hepática em 44% e a prevalência de DHGNA em 2/3 das participantes do estudo[20]. Tais resultados podem ser justificados pelos seus respectivos mecanismos de ação. Enquanto os iSGLT-2 agem aumentando a glicosúria e a perda calórica que refletem na redução de peso corporal, os análogos de GLP-1, além de aumentar a tolerância à glicose, retardam o esvaziamento gástrico, aumentando a saciedade, o que favorece a

perda de peso[25]. Somente um estudo constatou um aumento no peso corporal e no percentual de gordura total nos indivíduos tratados com metformina, divergindo das demais publicações[21]. Uma possível explicação, seria o fato das participantes deste estudo, que já apresentavam sobrepeso ou obesidade, terem recebido a orientação para manter seu estilo de vida e hábitos alimentares habituais. Portanto, tal cenário pode ter favorecido a manutenção de refeições hipercalóricas e desfavoráveis aos resultados desejados. Dessa forma, o uso de apenas metformina em um curto prazo de doze semanas não foi suficiente para trazer mudanças relacionadas a redução de peso corporal, especificamente neste estudo[21].

O sobrepeso e a obesidade também são fatores de influência no desenvolvimento de comorbidades psicológicas e prejuízos sociais[9]. Apesar disso, somente um estudo avaliou os efeitos da terapia farmacológica na melhora dos sintomas de sofrimento psicológico[23]. Os autores concluíram que a associação de pioglitazona e metformina reduziu os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com SOP[23]. Atualmente, existe um consenso mundial em que mulheres com SOP devem ser assistidas por uma equipe multidisciplinar no intuito de englobar as demandas psicossociais[1].

Em relação ao perfil lipídico houve divergências entre os resultados. Enquanto Tao et al.[26] e Cai et al.[28] verificaram uma redução nos níveis de triglicerídeos após o uso de metformina em monoterapia, Zheng et al.[22] e Javed et al.[21] não observaram mudança para o parâmetro em questão. Já, Elkind-Hirsch et al.[19], no entanto, constataram um aumento dos níveis de triglicerídeos após o emprego da metformina em mulheres com SOP. Quanto aos demais fármacos, também houve uma redução desse parâmetro com o uso de saxagliptina, da exenatida e da canagliflozina[19, 26, 28]. O emprego de liraglutida, empagliflozina ou dapagliflozina não alterou os níveis de triglicerídeos de acordo com Frøssing et al.[20], Javed et al.[21] e Elkind-Hirsch et al.[25], respectivamente. A discordância dos resultados encontrados pode ter relação com a diferença dos valores da linha de base de cada estudo e com o fato de não ter um controle rigoroso acerca dos hábitos de vida dos participantes, sabendo que a dieta e prática de atividades físicas também são modificadores desse parâmetro.

Sobre os níveis hormonais, sabe-se que mulheres com SOP possuem aumento de secreção do LH o qual, associado com o estado de hiperinsulinemia, estimula o aumento de androgênios gerando repercussões clínicas indesejáveis como hirsutismo, acne, pele oleosa e em casos mais raros, sinais de virilização e alopecia[30]. Nesta revisão, o fármaco de maior destaque na redução do estado de hiperandrogenismo foi o fezolinetante, que além de reduzir os níveis de testosterona total, foi capaz de manter essa redução ao longo de 24 horas. Além disso, a terapia alterou os níveis de LH e a relação LH/FSH das participantes com SOP à níveis comparados aos de mulheres saudáveis[27]. Apesar disso, esta mudança bioquímica não foi capaz de refletir em alterações clínicas até o momento da finalização do estudo. Supõe-se que tal fato possa ser explicado pelo curto tempo de duração da intervenção, tendo em vista que mudanças hormonais necessitam de um prazo maior para repercutir em parâmetros clínicos[27].

No que se refere aos fatores relacionados à fertilidade, não foi encontrado estudos que mensurassem especificamente parâmetros associados a fertilidade de mulheres com SOP. Isso se deve, possivelmente pelo fato de muitos estudos acerca do tema incluírem terapias hormonais, ou seja, intervenções que não configuram o foco do presente estudo. Ademais, é possível que a longo prazo o uso dos fármacos destacados no presente estudo possam culminar no aumento de taxas de fertilização, posto que alguns estudos demonstraram eficácia na melhora dos parâmetros hormonais e regularização dos ciclos menstruais, fatores importantes no sucesso da fertilização.

Quanto aos efeitos adversos, notou-se que os sintomas gastrintestinais foram frequentes e se relacionavam principalmente com a metformina. Tais achados estão em concordância com a revisão sistemática de Morley et al.[32] sobre drogas sensibilizadoras de insulina aplicadas ao tratamento da SOP. Já os efeitos adversos relacionados ao trato urinário ou genital foram observados nas terapias com iSGLT-2, o que pode ser explicado em parte pelo seu mecanismo de ação o qual gera uma

eliminação aumentada de glicose pela urina favorecendo infecções, principalmente fúngicas. Porém é importante lembrar que tais eventos também são frequentes em mulheres com resistência à insulina e sobrepeso[33]. Outro ponto a ser levantado é o fato de dois fármacos serem injetáveis (liraglutida e exenatida), o que poderia dificultar a adesão da paciente ao tratamento. Além da via de administração menos convencional, estes medicamentos costumam ter custos mais onerosos, configurando assim uma possível limitação à população menos favorecida socioeconomicamente.

Traçando um comparativo com o uso de contraceptivos hormonais no tratamento da SOP cita-se uma meta-análise cuja conclusão foi que o uso de COC resultou em aumento dos níveis de triglicerídeos, aumento do colesterol total, LDL e HDL. E, especificamente, a combinação de etinilestradiol com progestágenos de terceira geração aumentou os níveis de insulina sérica[34]. Acrescenta-se ainda que, no estudo em questão, nenhuma formulação trouxe modificações quanto a glicemia em jejum, ao teste de resistência insulínica e à pressão arterial sistêmica. Desse modo, observa-se que o uso de contraceptivos hormonais pelas mulheres com SOP pode culminar em uma piora do perfil lipídico e ainda aumentar os níveis séricos de insulina.

Em contrapartida, outra meta-análise concluiu que o uso de contraceptivos orais resultou em melhora clínica e bioquímica do hiperandrogenismo, especialmente o hirsutismo com redução mais significativa na terapia com acetato de ciproterona[35]. No entanto, esta melhora relativa, presumivelmente induz ao não monitoramento dos demais parâmetros clínicos e bioquímicos que podem ser agravados ao longo do tempo, se não houver intervenção apropriada.

É importante ressaltar que este estudo se limitou a investigação de publicações relacionadas ao tratamento por meio de fármacos com a intenção de explorar tal conteúdo com maior profundidade. No entanto, deve-se pontuar que outras linhas de pesquisas têm encontrado resultados relevantes. Destacam-se trabalhos que investigam os efeitos de fitoterápicos e suplementos nutricionais na melhora do hiperandrogenismo e resistência à insulina com desfechos promissores[13, 36, 37]. Acrescenta-se ainda as recomendações de mudança de estilo de vida para mulheres com SOP, pois estudos mostraram evidências de melhorias clínicas significativas com a adoção de práticas regulares de atividades físicas e adaptação da dieta[1].

CONCLUSÃO

Este trabalho demonstrou fármacos com efeitos mais abrangentes em relação aos contraceptivos orais hormonais. Enquanto os últimos limitam-se a redução dos efeitos do hiperandrogenismo e a regularização do ciclo menstrual, apresentou-se fármacos que reduziram o peso corporal, a resistência à insulina, o hiperandrogenismo, parâmetros relacionados à inflamação e à distúrbios metabólicos. Tais evidências constituem grande valor para a prática profissional, uma vez que, as repercussões clínicas da desregulação hormonal devido a SOP atingem múltiplas funções orgânicas e ratificam a importância do tratamento farmacológico como aliado na atuação multidisciplinar a fim de promover uma atenção integral à saúde da mulher com SOP.

Além dos resultados de grande relevância, este estudo também aponta possíveis cenários para futuros trabalhos cujo foco seja analisar os efeitos dos fármacos por um maior intervalo de tempo, tendo em vista que mudanças clínicas mais significativas demandam maior tempo de intervenção. Outra oportunidade de estudo seria a investigação dos efeitos da associação de fármacos à mudança de hábitos alimentares e prática de atividade física.

Apesar do valor clínico e científico deste trabalho, há limitações pelo fato de ser um estudo baseado em dados secundários. Tais dados, provenientes de outros estudos, apesar de apresentarem semelhanças, trazem diferenças metodológicas que podem favorecer o aparecimento de vieses.

Contribuição dos autores

Rocha, E.S. - planejamento, redação, formatação.

Pessoa, D.L.R. - planejamento, redação, revisão do manuscrito.

Conflito de interesses

Não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018 Jul 19;33(9):1602–18.DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/dey256.

2. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018 Mar 23;14(5):270–84. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24.

3. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nursing Clinics of North America*. 2018 Sep;53(3):407–20. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.008.

4. Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, Legro RS, Eisenberg E, Huddleston HG. Insulin Resistance is Associated with Depression Risk in Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and sterility* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 Jun 5];110(1):27–34. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.009.

5. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016 Jul 29;40(1):1–8. DOI: https://doi.org/10.1007/s40618-016-0523-8.

6. Moghetti P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Current Pharmaceutical Design*. 2016 Nov 11;22(36):5526–34. DOI: https://doi.org/10.2174/1381612822666160720155855.

7. Pani A, Gironi I, Di Vieste G, Mion E, Bertuzzi F, Pintaudi B. From Prediabetes to Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Lifestyle and Pharmacological Management. *International Journal of Endocrinology*. 2020 Jun 8;2020:1–10. DOI: https://doi.org/10.1155/2020/6276187.

8. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020 Oct;30(7):399–404. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010.

9. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, et al. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2018 May;109(5):888–99. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.038.

10. Chen X, Kong L, Piltonen TT, Gissler M, Lavebratt C. Association of polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with offspring psychiatric and mild neurodevelopmental disorders: a Finnish population-based cohort study. *Human Reproduction*. 2020 Aug 31;35(10):2336–47. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/deaa192.

11. Marcondes JAM, Barcellos CRG, Rocha MP. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 2011 Feb 1;55:6–15. DOI: https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000100002.

12. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obesity Reviews*. 2018 Oct 19;20(2):339–52. DOI: https://doi.org/10.1111/obr.12762.

13. Banaszewska B, Wrotyńska-Barczyńska J, Spaczynski RZ, Pawelczyk L, Duleba AJ. Effects of Resveratrol on Polycystic Ovary Syndrome: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Nov;101(11):4322–8. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2016-1858.

14. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology:* the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology [Internet]. 2018;34(4):272–7. DOI: https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1395841.

15. Hari Kumar KVS, Kumar Y, Kotwal N, Singh Y, Upreti V, Somani S. A randomized, controlled trial comparing the metformin, oral contraceptive pills and their combination in patients with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2018;7(3):551. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_83_17.

16. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo) [Internet]. 2010 Mar;8(1):102–6. DOI: https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134.

17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2021 Mar 29;10(1). DOI: https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4.

18. Brasil. *Resolução no 466, de 12 de dezembro de 2012*. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. [Internet]. Jun 13, 2013. Disponível em: http://bit.ly/1mTMIS3.

19. Elkind-Hirsch KE, Paterson MS, Seidemann EL, Gutowski HC. Short-term therapy with combination dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin/metformin extended release (XR) is superior to saxagliptin or metformin XR monotherapy in prediabetic women with polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot study. *Fertility and Sterility*. 2017 Jan;107(1):253-260.e1. DOI: https://doi-org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.023.

20. Frøssing S, Nylander M, Chabanova E, Frystyk J, Holst JJ, Kistorp C, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017 Aug 11;20(1):215–8. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13053.

21. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Rigby AS, Qamar U, Abbas J, et al. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clinical Endocrinology*. 2019 Apr 2;90(6):805–13. DOI: https://doi-org/10.1111/cen.13968.

22. Zheng S, Liu E, Zhang Y, Long T, Liu X, Gong Y, et al. Circulating zinc-α2-glycoprotein is reduced in women with polycystic ovary syndrome, but can be increased by exenatide or metformin treatment. *Endocrine Journal*. 2019;66(6):555–62. DOI: https://doi-org/10.1507/endocrj.EJ18-0153.

23. Guo Q, Shan J, Xu Y, Hu Y, Huo C, Song J, et al. Pioglitazone Metformin Complex Improves Polycystic Ovary Syndrome Comorbid Psychological Distress via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation: A Prospective Clinical Study. *Mediators of Inflammation*. 2020 Apr 28;2020:1–7. DOI: https://doi-org/10.1155/2020/3050487.

24. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Seidemann E, Storment J, Bellanger D. Exenatide, Dapagliflozin, or Phentermine/Topiramate Differentially Affect Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2021 Jun 7 [cited 2023 Mar 5];106(10):3019–33. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgab408.

25. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, Fu JR, Wang YY, Cai J, et al. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2022 Oct 14];106(3):e1420–32. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa692.

26. Fraser GL, Obermayer-Pietsch B, Laven J, Griesinger G, Pintiaux A, Timmerman D, et al. Randomized Controlled Trial of Neurokinin 3 Receptor Antagonist Fezolinetant for Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 May 17;106(9):e3519–32. https://doi-org/10.1210/clinem/dgab320.

27. Cai M, Shao X, Xing F, Zhang YQ, Gao X, Zeng Q, et al. Efficacy of canagliflozin versus metformin in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, open-label, noninferiority trial. 2021 Nov 25;24(2):312–20. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.14583.

28. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2015 Jun 9;21(5):560–74. DOI: https://doi.org/10.1093/humupd/dmv025.

29. Rosa-e-Silva AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: *Síndrome dos ovários policísticos*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. Cap. 1. p. 1-15. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina). Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/Vol.Z47ZnZ9Z-Z2019.pdf.

30. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jul 10;371(2):119–29. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313517.

31. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Nov 28. DOI: https://doi-org/10.1002/14651858.CD003053.pub6.

32. Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán C, Urieta-González L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2018 Jan;44(1):23–9. DOI: https://doi-org/10.1016/j.semerg.2017.10.003.

33. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism*. 2017 Aug;73:22–35. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.001.

34. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2018 Jan 2;23(1):64–77. DOI: https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1435779.

35. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *European review for medical and pharmacological sciences* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 27];23(12):5512–21. DOI: https://doi-org/10.26355/eurrev_201906_18223.

36. Shokrpour M, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecological Endocrinology*. 2019 Jan 4;35(5):406–11. DOI: https://doi-org/10.1080/09513590.2018.1540570.